FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N° 403

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Henri DALBIES

Né le 20 Janvier 1923, à Clermont Ferrand (Puy-de-Dôme).

Présentée et soutenue publiquement le 16 *Juin* 1948

Un nouveau médicament psychotonique : l'isomère droit du phényl 1 amino-2 propane

Président : M. Justin BESANÇON, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Henri DALBIES

Né le 20 Janvier 1923, à Clermont Ferrand (Puy-de-Dôme).

Présentée et soutenue publiquement le 16 *Juin* 1948

Un nouveau médicament psychotonique : l'isomère droit du phényl I amino-2 propane

Président : M. Justin BESANÇON, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Heitz-Boyer, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN. . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique.	LEROUX (R.)
Assistance Médico-Sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale.	VERNE (J.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.) CADENAT (F.-M.) MONDOR (H.) QUENU (J.)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie . .	N...
Clinique chirurgicale orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique gynécologique	MOCQUOT (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . .	GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale .	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	BENARD (H.) LAROCHE (G.) HARVIER (P.) LIAN (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.) LEVY-SOLAL (E.) PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (G.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)

	MM.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale.	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie.	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Rhumatologie.	COSTE (F.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DOGNON (*Physique médicale*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	N... DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie.	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie méd.	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-syphiligraphie.	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	DEROBERT.
Neuro-chirurgie	PUECH.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT L.-G.
Pathologie chirurgicale.	FEVRE. HUGUIER. LEGER.

	MM.
Pathologie chirurgicale.	PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD. N...
Pathologie expérimentale.	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (Gilbert). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*). LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. FUNCK-BRENTANO. MENEGAUX.	Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique médicale	BOULIN. HAGUENAU. MOUQUIN.	Clinique ophtalmologique	RENARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef	Dr A HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, *l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MES PARENTS

Que ce travail soit pour eux la récompense de leur sacrifice et le témoignage de ma grande affection.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543514_0060

A Monsieur le Professeur Justin BESANÇON

Professeur de la Chaire d'Hydrologie
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de la présente thèse.

Hommages respectueux.

INTRODUCTION

Point n'est besoin de rappeler les magnifiques travaux de PASTEUR sur la dissymétrie moléculaire.

L'intuition qui l'a conduit à démontrer l'existence de corps constitués de molécules dissymétriques susceptibles de faire dévier en sens inverse la lumière polarisée, mais doués de propriétés chimiques identiques, n'est pas seulement une immense découverte dans le domaine de la chimie et de la physique — découverte dont l'inspiration a fait dire au grand chimiste BIOT : « J'ai tant aimé les sciences dans ma vie, que cela me fait battre le cœur » — c'est aussi la première pierre de l'édifice monumental que constitue actuellement la « chimie de la vie ».

« Quand les principes immédiats essentiels à la vie prennent naissance, c'est sous l'influence de forces dissymétriques. C'est pourquoi la vie fait des substances dissymétriques. »

Bien plus, la matière vivante, au cours de sa nutrition, choisit souvent un élément dissymétrique. C'est ainsi que si l'on cultive le *Penicillium glaucum* en présence d'acide tartrique racémique, on voit apparaître l'acide tartrique gauche. C'est encore la dissymétrie simple obtenue avec un corps inactif. A ce sujet, citons encore PASTEUR :

« Voilà donc la dissymétrie moléculaire propre aux matières organiques intervenant dans un phénomène de l'ordre physiologique, et elle y intervient à titre de

modificateur des affinités chimiques. Il n'est pas douteux le moins du monde que ce soit le genre de dissymétrie propre à l'arrangement moléculaire de l'acide tartrique gauche qui est la cause unique, exclusive, de la différence qu'il présente avec l'acide droit, sous le rapport de sa fermentation.

« Et ainsi se trouve introduite dans les considérations et les études physiologiques l'idée de l'influence de la dissymétrie moléculaire des produits organiques naturels, de ce grand caractère qui établit peut-être la seule ligne de démarcation bien tranchée que l'on puisse placer aujourd'hui entre la chimie de la nature morte et la chimie de la nature vivante. » (Œuvres de PASTEUR.)

La pharmacologie fournit de nombreux exemples de l'importance fondamentale de la dissymétrie dans la réactivité biologique. Nous ne citerons au hasard que le cas de l'adrénaline.

Nul n'ignore que seule la 1-adrénaline qui correspond à la structure du principe naturel est active. L'adrénaline racémique et l'isomère droit qui ne peuvent être préparés que dans les laboratoires, sont à peu près dépourvus de toute activité.

Dans les recherches pharmacologiques concernant les corps de constitution voisine de celle de l'adrenaline, on pouvait s'attendre à ce que les composés présentant un carbone asymétrique dans leur molécule, donnent naissance à des isomères optiques ayant des propriétés physiologiques tout à fait différentes.

Les faits ont vérifié ces hypothèses, mais grande a été la surprise de constater que, dans certains cas, le clivage d'une molécule en ses isomères optiques, pouvait aboutir à la séparation de propriétés physiologiques différentes, chacune des propriétés qui se trouvent réunies dans le composé racémique, restant fixée à un des isomères optiques au cours de leur séparation.

Cette dissociation des propriétés pharmacodynamiques aboutit dans le cas d'une amine sympathomimétique, le phényl-1-amino-2-propane, à la potentialisation sur l'isomère droit des propriétés psychiques, alors que les propriétés somatiques restent plus spécialement liées à l'isomère gauche.

Au cours de ce travail, nous allons passer en revue la série de recherches entreprises sur la dissociation du phényl-1-amino-2-propane en ses trois principes : le composé racémique et ses deux isomères optiques, le dextro-isomère et le lévo-isomère, et nous indiquerons les résultats thérapeutiques qui découlent de ces travaux.

HISTORIQUE

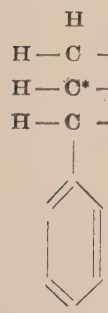
Le phényl-1-amino-2-propane qui a vu le jour aux Etats-Unis et acquis sa célébrité sous le nom de Benzédrine, a été étudié pour la première fois par deux savants anglais :

Berger G. et H. Dale (4) avaient déjà, dès 1910, fait mention de ce composé dans une étude se rapportant à l'activité des amines sympathomimétiques en fonction de leur structure chimique.

Le phényl-1-amino-2-propane est chimiquement et pharmacologiquement apparenté à l'adrénaline et à l'éphédrine.

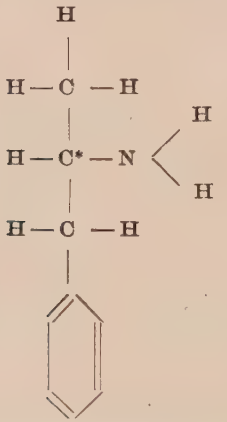
C'est en poursuivant des recherches sur la possibilité de préparer des composés de constitution similaire à l'éphédrine que Alles (1) a mis au point sa synthèse chimique et a ouvert la voie à toute une série d'études concernant ce corps et des corps de constitution similaire.

Le phényl-1-amino-2-propane (β phényl-isopropylamine) a pour formule :

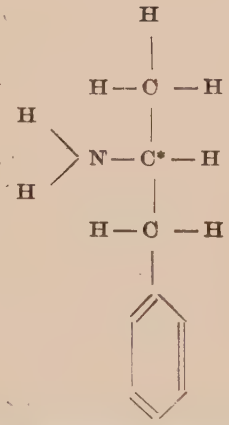


$(C_6H_5 - CH_2 - CH(NH_2) - CH_3)$

L'examen de cette formule de constitution montre que la molécule possède un carbone asymétrique (C*). Ce corps est donc dédoublable en deux isomères optiques qui peuvent être représentés par les formules structurales suivantes :



Phényl-1-amino-2-propane droit



Phényl-1-amino-2-propane gauche

En 1939, poursuivant une étude comparative systématique de l'action stimulante sur le système nerveux central de toute une série d'amines sympathomimétiques voisines de l'éphédrine et de leurs isomères optiques, ALLES (2) a pu mettre en lumière les propriétés céphalotropiques remarquables de l'isomère droit du phényl-1-amino-2-propane.

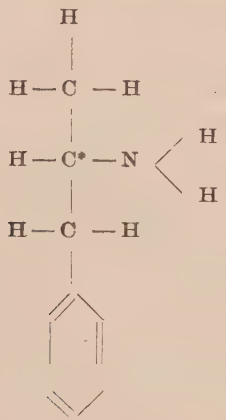
Reprenant cette étude comparative, SCHULTE et ses collaborateurs (35) ont apporté une large contribution à la connaissance de l'action de ces amines sur le système nerveux central. Leur expérimentation permet de démontrer que le clivage de la molécule racémique du phényl-1-amino-2-propane entraîne une dissociation des propriétés pharmacodynamiques, l'activité psychotonique plus spécialement fixée sur l'isomère droit, les propriétés sympathomimétiques périphériques restant attachées à l'isomère gauche.

Toutes les études qui ont été entreprises par la suite par un grand nombre d'auteurs, PRINZMETAL et ALLES (29), DAVIDOFF et ses collaborateurs (12), HAUSCHILD (17), PRINZMETAL et BLOOMBERG (30), etc..., ont abouti à des conclusions similaires, confirmant la supériorité considérable du dérivé droit du phényl-1-amino-2-propane comme psychotonique et stimulant du système nerveux central.

Tout récemment, enfin, un travail de L. JUSTIN-BESANÇON et de ses collaborateurs (21) sur le traitement du coma barbiturique, a mis en lumière les avantages du dérivé droit sur la base racémique. Les résultats obtenus démontrent d'une manière spectaculaire les propriétés céphalotropiques particulièrement puissantes de l'isomère droit du phényl-1-amino-2-propane.

CHIMIE

La formule structurale du phényl-1-amino-2-propane (β phénylisopropylamine ou β aminopropylbenzène) peut être représentée de la façon suivante :



Ce schéma met en évidence la présence d'un carbone asymétrique dans sa molécule, d'où possibilité de dédoublement en deux isomères optiques :

le phényl-1-amino-2-propane droit
et le phényl-1-amino-2-propane gauche.

Préparation du phényl-1-amino-2-propane droit

Le dédoublement est effectué par combinaison de la base racémique avec l'acide tartrique droit du commerce et cristallisation du sel ainsi formé.

Le tartrate acide de la base racémique est dissous dans une quantité déterminée de méthanol à douce température.

Par refroidissement et repos prolongé, le d-tartrate de la base dextrogyre, moins soluble, cristallise à peu près totalement en entraînant une petite quantité de d-tartrate de la base lévogyre. On procède à l'élimination du d-tartrate de la base lévogyre par lavages à l'alcool éthylique bouillant. Le tartrate est lavé, essoré, séché. Pour séparer la base, on fait agir la soude sur la solution aqueuse de tartrate.

Caractères

a) *Caractères physiques :*

Le d-tartrate de d-phényl-1-amino-2-propane se présente sous forme de cristaux blancs, de faible saveur saline, très solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool éthylique absolu.

Point de fusion du tartrate : 174-177°.

Rotation spécifique du tartrate : $(\alpha)_0 = + 29°$.

Rotation spécifique du chlorhydrate : $(\alpha)_0 = + 24°3$.

Le phényl-1-amino-2-propane droit se présente sous forme d'un liquide huileux, à odeur aminée, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène et l'acétone.

Point d'ébullition : 201-203° sous 76 mm. de mercure.

Densité : $D_{25} = 0,931$.

b) *Réactions de coloration :*

Le réactif de Marquis (sulfo-formolé) donne avec le d-phényl-1-amino-2-propane une coloration jaune pâle virant au vert par action de la chaleur.

Le réactif de MANDELIN (sulfovanadique) donne une coloration vert lavé disparaissant par chauffage.

c) *Réactions spéciales :*

Le phényl-1-amino-2-propane ne donne pas la réaction du Biuret.

Chauffé en présence de nitrate de potassium et d'acide sulfurique, pendant quelques minutes, le phényl-1-amino-2-propane est transformé en un dinitro-dérivé qui donne avec le sulfate d'hydroxylamine, en milieu ammoniacal, une coloration mauve caractéristique.

DOSAGE DU d-PHÉNYL-1-AMINO-2-PROPANE

1° *Dosage acidimétrique :*

La base est déplacée de ses sels par la soude et séparée, soit par l'éther, soit par entraînement à la vapeur d'eau, dans un appareil servant au dosage de l'ammoniaque. On termine le dosage par un titrage acidimétrique.

2° *Dosage colorimétrique :*

On utilise la méthode d'ILLING (20) au sulfate d'hydroxylamine.

PHARMACOLOGIE

En plus de ses effets sur la circulation et les autres systèmes qui se trouvent sous le contrôle du système nerveux autonome, le phényl-1-amino-2-propane et ses isomères agissent directement sur le système nerveux central.

Bien que la littérature sur ces produit ait augmenté rapidement, surtout en ce qui concerne leur action sur le système nerveux autonome, on possède peu de publications se rapportant à leur action sur le système nerveux central.

Les travaux concernant l'étude du mécanisme d'action de cette amine sur le tissu cérébral ont fait l'objet d'un rapport à la Faraday Society, en 1943 (3).

Il n'est plus besoin de rappeler que la respiration du tissu du cortex cérébral est inhibé « in vitro » par la présence d'amines telles que la tyramine.

L'addition de phényl-1-amino-2-propane neutralise cette inhibition en entrant en compétition avec les amines inhibitrices.

« In vivo », l'action du phényl-1-amino-2-propane est probablement liée à sa capacité d'entrer en compétition avec les amines dont l'oxydation entraîne la formation de substances toxiques.

Action sur l'animal :

A la suite de leurs recherches sur le mécanisme d'action de diverses amines sympathomimétiques, chez

des animaux amenés à l'état de narcose par différents hypnotiques, J.-W. SCHULTE, E.-C. REIF, J.-A. BACHER, W.-S. LAWRENCE et M.-L. TAINTER (*loc. cit.*) avaient été frappés par le mode de réaction des animaux ainsi traités (M.-L. TAINTER, WHISSEL et DILLE) (39).

Lorsque l'on administre, par voie sous-cutanée, à des rats en état de profonde narcose, des solutions de certaines amines, les animaux présentent, dès le réveil, un état d'excitation ressemblant à celle produite par une stimulation intense des centres supérieurs du cerveau.

Cette excitation se manifeste par des mouvements coordonnés et dirigés, similaires à ceux provoqués par l'hyperthyroïdisme, mais totalement différents des attaques convulsives dues à une stimulation des centres du cerveau moyen ou de la moelle épinière.

Les mouvements restent coordonnés, les animaux se déplaçant sans cesse dans leur cage, rongeant les barreaux léchant leur queue, frottant leur nez, etc...

Cette agitation, dans les cas les plus graves, atteint à peine l'intensité d'un délire maniaque.

Ces auteurs ont pu remarquer des différences notables dans la rapidité de réveil, sous l'influence des différentes amines.

SCHULTE et ses collaborateurs ont utilisé ces observations pour entreprendre une étude comparative systématique de l'activité de ces diverses substances sur des rats sains, et mettre au point un appareil spécial permettant cette comparaison, en mesurant l'activité spontanée des rats laissés entièrement libres de leurs mouvements (J.-W. SCHULTE, M.-I. TAINTER et DILLE) (36).

L'appareil peut être schématiquement décrit ainsi : une petite cage d'environ 40 cm^2, pouvant contenir un rat, est suspendue à un ressort métallique long et flexible. Le ressort se tend à chaque mouvement et à

chaque déplacement de l'animal et entraîne la rotation d'une roue. Un système enregistreur permet de compter le « nombre de révolutions » de la roue, qui est proportionnel à la stimulation produite.

Les auteurs ont concentré dans un tableau les résultats d'expériences entreprises avec 75 amines différentes, sur un très grand nombre d'animaux. Nous extrayons de ces résultats (tableau I) quelques chiffres particulièrement éloquents.

D'après les résultats obtenus, on voit que, en prenant pour base de comparaison la dose minima efficace, ou dose seuil, les produits les plus actifs sont, en ordre d'activité décroissante : le d-phényl-1-amino-2-propane, la 1-epinephrine, le dl-phényl-1-amino-2-propane, le 1-phényl-1-amino-2-propane, la 1-éphédrine, le 2-4-diméthoxy-phényl-1-amino-2-propanol-1, le (3-hydroxy-4-méthylphényl)-1-amino-2-propanol-1-, la mescaline, la thiophénéthylamine et, enfin, la n-amylamine.

Une méthode permettant d'exprimer d'une manière démonstrative les activités relatives de ces substances est d'une part l'évaluation du total de stimulation produit par 1 milligramme de substance, et d'autre part l'évaluation du nombre de révolutions correspondant au maximum de la stimulation.

Ces modes d'expression mettent en évidence, d'une manière spectaculaire, la supériorité d'action remarquable de l'isomère droit du phényl-1-amino-2-propane.

L'administration d'un milligramme de dérivé droit provoque en effet, au maximum de son action, une stimulation correspondant à 34,6 révolutions, alors que le dérivé gauche ne provoque, dans les mêmes conditions, qu'une stimulation de 4,8 révolutions.

A un milligramme de dérivé droit correspond un nombre total de 47 révolutions, alors que pour la même dose on n'observe que 13,8 révolutions avec l'isomère gauche.

TABLEAU I

COMPARAISON DE L'ACTIVITÉ STIMULANTE SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL D'AMINES SYMPATHOMIMÉTIQUES PAR INJECTION SOUS-CUTANÉE CHEZ LE RAT NON NARCOTISÉ

Toutes les dosesr sont exprimées en milligrammes par kilo d'animal. Dans la colonne des mortalités, on a porté la dose minima mortelle et le pourcentage d'animaux morts.

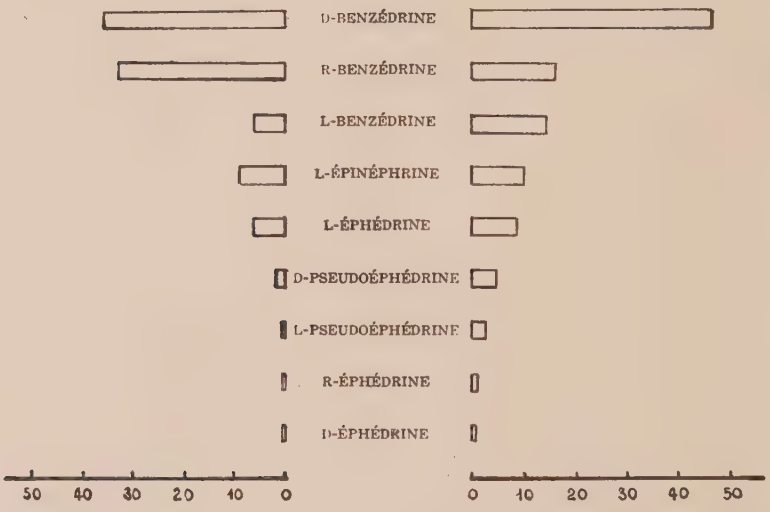
Nombre	Formules	Noms	Doses	Dose seuil de stimulation	Maximum d'effets		Maximum total d'effets			doses mortelles et pourcentage d'animaux morts	marge thérapeutiq.
					dose	nb. révolut. par heure	dose	nb. total révolutions	durée		
	Dérivés phényl-propyl										
			mg.	mg.	mg.		mg.		heures		
1	dl - phényl - 1 - amino- 2 - propane SO4		0,05 à 20	0,3	2,5	81,2	20	310,4	8	10, 1/10	33,3
2	d - phényl - 1 - amino - 2 - propane SO4		0,06 à 10	0,125	2,5	86,2	5	234,3	7	10, 1/10	80,0
3	l - phényl - 1 - amino - 2 -		0,5 à 100	2,5	10	47,8	10	134,2	7	160,3/10	64,0

4		d1-éphédrine	2	à 128	16	128	33,0	128	171,3	8	128 2/10	8
5		l-éphédrine	2,5	à 160	5,0	20	85,6	20	186,8	6	160 5/10	32,0
6		d-éphédrine	5	à 160	40	160	33,0	160	113,5	7	160 1/10	4,0
7		l-pseudoéphédrine	0	à 160	20	160	53,0	160	313,7	11	160 2/10	8,0
8		d-pseudoéphédrine	0	à 80	20	80	65,4	80	181,3	14	80 1/10	4,0
	Dérivés substitués sur le noyau											
9	2 - 4 - Diméthoxyphényl - 1 - amino - 2 - propanol - 1		5	à 320	5	5	3,8	5	8,8	4	320 3/10	64,0
10	3 - 4 - 5 - Triméthoxyphényl - 1 - amino - 2 - éthane	Mescaline	5	à 320	10	320	24,2	320	75,3	6	320 5/10	32,0
11	Thiophénéthylamine		5	à 320	10	150	15,4	40	26,0	6	320 7/8	32,0
	Dérivés o-m-hydroxy substitués											
12	(3 - Hydroxy - 4 - méthyl - phényl) - 1 - amino - 2 - propanol - 1		2,5	à 5	5	5	14	5	13,8	2	5 1/10	1
	Dérivés Dihydroxyphényl substitués											
13	1 - (3 - 4 - Dihydroxyphényl) - 1 - méthyl - amino - 2 - éthanol - 1	Epinéphrine	0,12	à 4	0,25	2,0	13,6	2,0	19,2	3	4,5 1/10	16
	Dérivés aliphatiques											
14	n - Amylamine		5	à 320	10	320	9,6	320	8,2	2	320 1/10	32

Pour le dérivé racémique, on obtient, comme on pouvait le prévoir, des chiffres intermédiaires.

La 1-éphédrine et la 1-epinephrine ont une activité du même ordre que le dérivé gauche du phényl-1-amino-2-propane.

Nous rapportons ici un schéma emprunté à SCHULTE et ses collaborateurs qui illustre d'une manière démonstrative ces expériences sur la comparaison du pouvoir stimulant de ces amines sympathomimétiques :



ACTIVITÉS RELATIVES SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL DES COMPOSÉS LES PLUS EFFICACES

Les tracés de gauche indiquent la « stimulation maxima » produite par la dose la plus efficace par milligramme et par kilo d'animal.

Les tracés de droite indiquent le total de révolutions par milligramme et par kilo d'animal.

Il est intéressant d'envisager aussi les relations entre l'activité stimulante sur le système nerveux central et la structure chimique de la molécule des amines.

D'après SCHULTE, la structure correspondant au maximum d'activité est celle du phényl-1-amino-2-propane.

Si l'on modifie les positions relatives du groupe aminé et du groupe phényl sur la chaîne latérale propylique, l'activité disparaît.

La longueur de la chaîne latérale intervient aussi dans l'activité : des composés à chaîne plus courte, éthylique par exemple, ou plus longue comme les composés butyliques sont beaucoup moins actifs.

L'addition d'un radical alcoolique sur le carbone 1 de la chaîne latérale fait décroître l'activité, sans toutefois l'abolir.

La substitution d'un groupe méthyl sur le radical aminé agit d'une manière variable sur le pouvoir stimulant — la diméthylation diminue l'activité.

Si l'on introduit des groupements méthoxy, chlore, amine ou méthyl sur le noyau, l'activité est diminuée ou supprimée.

La substitution au noyau phényl, d'un noyau thiophène ne modifie pas l'activité, mais diminue considérablement la valeur de la dose seuil.

La présence d'un noyau naphtol abolit par contre tout pouvoir stimulant.

L'addition d'un groupement hydroxylé sur le noyau abolit l'activité, par contre deux groupements hydroxylés l'augmentent.

Il est impossible d'établir une règle générale en ce qui concerne l'influence du pouvoir rotatoire sur l'activité analeptique de ces amines : le dextro phényl-1-amino-2-propane s'est révélé être le produit le plus actif parmi tous ceux qui ont été étudiés, son activité étant de beaucoup supérieure à celle du lévo-isomère,

mais dans les autres groupes, la 1-épinéphrine et la 1-éphédrine sont plus analeptiques que les dextro-isomères, alors que la différence d'activité est à peine sensible entre les isomères optiques de la pseudo-éphédrine.

Action chez le sujet normal :

Notre expérience personnelle du phényl-1-amino-2-propane dextrogyre nous permet de décrire de la manière suivante l'action céphalotropique.

L'administration du dextro phényl-1-amino-2-propane peut se faire soit par voie buccale (comprimés dosés à 3,5 milligrammes de monotartrate), soit par voie sous-cutanée ou intramusculaire (ampoules de 1 cc. contenant 10 milligrammes de monotartrate).

L'action de cette amine est double : action psychique et action physique.

Une dose de 3,5 à 7 milligrammes de monotartrate engendre un état euphorique, une augmentation de l'activité, l'aptitude au travail intellectuel et la loquacité.

Des doses équivalentes entraînent une diminution de l'impression subjective de fatigue, l'augmentation de l'aptitude au travail physique, permet d'augmenter la durée et la qualité de l'effort physique.

Cette action, similaire à celle obtenue avec le dérivé racémique, présente des différences dans son intensité, les mêmes effets étant obtenus avec des doses moitié moindres de dérivé dextrogyre.

Ces observations viennent confirmer les résultats trouvés par M. PRINZMETAL et G. ALLES (*loc. cit*) dans leurs expériences de comparaison des effets des isomères du phényl-1-amino-2-propane sur le sujet sain.

Sur treize personnes soumises à l'expérimentation, douze ont constaté que l'isomère droit a une action stimulante bien plus sensible que le racémique. Un seul

TABLEAU II

COMPARAISON DE L'ACTION DU DÉRIVÉ RACÉMIQUE ET DU DESTRO ISOMÈRE DU PHÉNYL-1-AMINO-2-PROPANE SUR DES SUJETS NORMAUX

RACEMIQUE			
Sujet	Sexe	Dose administrée en mg.	Effets
1	F	2,5	Fatigue diminuée
2	F	2,5	Fatigue diminuée en fin de journée.
3	F	2,5	Pas d'effet
4	F	2,5	Pas d'effet
5	F	2,5 5,0	Pas d'effet Pas d'effet
6	F	2,5	Pas d'effet
7	M	2,5 5,0	Nette stimulation pendant environ une heure. Légère stimulation.
8	M	2,5	Activité mentale plus intense, fatigue nulle jusqu'à la fin de la soirée.
9	M	2,5 5,0	Pas d'effet Pas d'effet
10	F	2,5 5,0	Activité accrue, puis abaissement. Aucun effet ressenti.
11	M	2,5 5,0	Pas d'effet Pas d'effet
12	M	2,5	Pas d'effet
13	M	2,5	Légère stimulation mentale

DEXTRO - ISOMERE			
Sujet	Sexe	Dose administrée en mg.	Effets
1	F	2,5	Effet plus sensible, énergie augmentée, loquacité, insomnie la nuit.
2	F	2,5	Fatigue plus diminuée qu'avec le racémique, soif intense.
3	F	2,5	Muqueuse nasale et buccale desséchées, soif intense pendant une heure.
4	F	2,5	Nervosité, soif, muqueuses desséchées pendant 1 heure 1/2
5	F	2,5	Pas d'effet.
		5,0	Légère nervosité, stimulation vague.
6	F	2,5	Energie augmentée, fatigue diminuée.
7	M	2,5	Effet similaire, peut-être stimulation plus grande.
		5,0	Bouche sèche, vague stimulation.
8	M	2,5	Excitation, activité mentale et physique accrue, bouche sèche, nervosité, mouvements brusques, loquacité.
9	M	2,5	Pas d'effet.
		5,0	Surexcitation, loquacité, nervosité.
10	F	2,5	Stimulation moindre qu'avec le racémique.
		5,0	Excitation, nervocité, bouche sèche, soif intense.
11	M	2,5	Pas d'effet.
		5,0	Stimulation mentale, fatigue diminuée, mouvements plus rapides qu'à l'ordinaire.
12	M	2,5	Hyperactivité et loquacité.
13	M	2,5	Activité mentale et musculaire accrue, soif, appétit accru.

sujet sur les treize cas observés n'a pas pu apprécier d'une manière satisfaisante la différence d'action des deux substances.

Le tableau II rapporte les résultats trouvés par PRINZMETAL et ALLES.

Il semble intéressant de voir que l'on a obtenu des résultats similaires avec tous les sujets.

Le dérivé droit se révèle donc beaucoup plus actif que le dérivé racémique.

En résumant toute la série des essais entrepris par eux, les auteurs ont pu estimer que le dérivé droit du phényl-1-amino-2-propane est environ deux fois plus actif que le racémique et trois à quatre fois plus actif que l'isomère gauche.

En outre, ces auteurs font observer que, en raison de ses effets vasculaires, le dérivé racémique doit être utilisé avec prudence. Le dérivé dextrogyre, utilisé à doses beaucoup plus faibles, pour des effets stimulants équivalents n'entraîne pas les mêmes effets vasculaires que le dérivé racémique.

Le dérivé lévogyre possède par contre des propriétés vaso-constrictives bien supérieures à celles du dérivé racémique et *à fortiori* à celles du dérivé droit.

TOXICOLOGIE

En raison de l'absence de toxicité des doses utilisées dans leurs expériences, SCHULTE et ses collaborateurs (*loc. cit.*) n'ont pas jugé utile d'entreprendre une étude systématique de la toxicité du phényl-1-amino-2-propane racémique et des isomères optiques.

Aux doses très fortes, ils ont noté le pourcentage de mortalité et ont recueilli des chiffres suffisants pour évaluer la toxicité des substances étudiées.

L'administration de 10 milligrammes de dérivé droit entraîne la mort de un sur dix des animaux mis en expérience, alors qu'une dose de 20 milligrammes, correspondant à une activité stimulante équivalente, tue cinq rats sur dix mis en expérience.

Il est surtout intéressant d'évaluer la toxicité de ces amines par rapport aux doses utiles pour produire la stimulation.

En établissant en effet le rapport de la dose mortelle à la dose seuil stimulante, on obtient un chiffre dont la valeur correspond à la marge de sécurité du produit.

C'est le dextro phényl-1-amino-2-propane qui, avec un rapport de 80, présente nettement la plus grande marge de sécurité, le chiffre obtenu pour le lévo-isomère étant 64 et 33 seulement pour le dérivé racémique.

En ce qui concerne les autres amines, seule la 1-éphédrine a pratiquement la même valeur que le phé-

nyl-1-amino-2-propane racémique, les autres composés présentant des marges de sécurité beaucoup plus étroites : 16 pour la 1-épinéphrime, 8 pour la 1-pseudo-éphédrine et la dl-éphédrine, 4 pour la d-pseudo-éphédrine et seulement 2 pour la propadrine.

M. PRINZMETAL et G. ALLES (*loc. cit*) admettent que le rapport entre la dose thérapeutique et la dose toxique du d-phényl-1-amino-2-propane est deux fois plus grand que celui du dérivé racémique.

Ces auteurs ont en outre montré que, pour obtenir des effets similaires, il n'est nécessaire d'utiliser que des doses bien inférieures de dérivé droit, n'entraînant par conséquent aucun effet circulatoire secondaire.

La concentration de l'action sympathomimétique sur le dérivé gauche démontre la complète dissociation entre l'activité céphalotropique et l'action vasculaire.

THERAPEUTIQUE

La démonstration de la superactivité du dérivé dextrogyre du phényl-1-amino-2-propane a été donnée par les recherches de L. JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs (*loc. cit.*).

En effet, depuis les travaux de A. MYERSON (25-27), A.-W. FREIREICH et J.-W. LANDSBERG (14), E.-C. REIFENSTEIN et ses collaborateurs (31), on traite avec succès les comas barbituriques par le d1-phényl-1-amino-2-propane et les résultats obtenus avaient attiré l'attention sur le rôle fondamental du réveil psychique dans la résolution du coma. Cette thérapeutique a été par la suite employée par A.-W. NATHANSEN, TAINTER, KHITSELL et DILLE, BOUCKAERT et MARRI (6), N.-T. GENEESK (15), HERRER, F. RAMOS (19).

FREIREICH et J.-W. LANDSBERG (*loc. cit.*) ont, à l'hôpital de Meadowbrook (Nassau County — N.-Y.) utilisé le sulfate de d1-phényl-1-amino-2-propane dans le traitement héroïque de quatorze intoxiqués par des barbituriques. Les auteurs commençaient les traitements par des injections intraveineuses de 40 mg. et continuaient avec une dose de 20 mg. toutes les demi-heures.

Récemment encore, M.-N. BOLTANSKI et ses collaborateurs (5) ont traité un certain nombre d'intoxiqués par le d1-phényl-1-amino-2-propane.

Il ressort des travaux de ces cliniciens que le réveil

psychique est de première importance dans le traitement du coma barbiturique.

Il était naturel de penser qu'un traitement par la fraction droite de la molécule, support des propriétés céphalotropiques, constituerait un progrès sur l'administration de la base racémique.

Les premiers essais ont démontré la réalité du fait.

C'est à L. JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs (*loc. cit.*) que revient le mérite d'avoir pour la première fois réalisé dans les conditions optima le traitement des comas barbituriques par le phényl-1-amino-2-propane dextrogyre.

Nous rapportons les deux observations publiées qui mettent bien en évidence la rapidité d'action de ce composé.

OBSERVATION I

Le 16 février 1948, Mme G... Claire, âgée de vingt-et un ans, absorbe, vers 19 heures, environ 1 gr. 50 de gardénal. Environ quarante-cinq minutes après, elle perd connaissance. Elle est transportée à l'hôpital Bichat vers 23 h. 30.

L'interne de garde, devant un coma en apparence peu intense avec conservation des réflexes, pratique une injection limitée à 5 mg. de strychnine.

A minuit 15, il se confirme que la faible intensité du coma tenait à la précocité de l'hospitalisation. En effet, à ce moment, le coma est devenu profond, intense, la malade inconsciente, insensible, hypotonique, ne réagit pas. Les réflexes cornéens existent, mais faibles, le pouls est à 96, la tension artérielle à 12-7.

On pratique une injection intraveineuse de 50 mg. de phényl-amino-2-propane droit en quatre minutes. Dix minutes après la fin de l'injection, la malade ouvre les yeux. Douze minutes après la fin de l'injection, elle commence à répondre lentement et faiblement aux questions simples. A ce moment, les réflexes cornéens sont redevenus nets, mais les réflexes tendineux ne sont pas plus vifs.

A 3 h. 30, la malade tend à retomber dans le coma, avec diminution des réflexes tendineux et cornéens. On injecte à nouveau 30 mg. de phénylaminopropane droit ; le coma se dissipe un peu.

A 4 h. 15, le coma est de nouveau profond : faciès vultueux, respiration stertoreuse, pouls faible, réflexes tendineux, quasi-abolis, rotulien G non retrouvé, cornéen à la limite. On pratique une injection de 100 mg. de phényl-1-amino-2-propane droit en cinq minutes ; quinze minutes après la fin de l'injection, la malade ouvre les yeux et répond de nouveau aux questions. Les réflexes sont moins difficiles à retrouver ; le cornéen est des plus nets.

A 5 h. 30, la malade dort, mais on peut la réveiller : elle répond alors lentement aux questions. On ne lui fait plus aucun traitement.

Le lendemain elle est encore un peu obnubilée et répond avec lenteur et mauvaise grâce.

Le surlendemain, elle se lève et peut se livrer à une activité normale.

Quelques jours après, la malade quitte l'hôpital, n'ayant à aucun moment présenté la moindre complication, en particulier pulmonaire.

En résumé : coma barbiturique vu dans les premières heures, chez une femme de vingt et un ans, ayant absorbé 1 gr. 50 de gardénal. Traitement par 180 mg. de phényl-1-amino-2-propane dextrogyre (maxiton) injecté intraveineux en une durée totale de quatre heures. Réveil rapide. Guérison sans complication ni séquelle en quelques heures.

OBSERVATION II

Imp... Raymond, quarante ans, absorbe le 8 mars trois tubes d'hypnoptiques : phanodorme, gardénal et un autre soporifique.

Il est hospitalisé à l'hôpital Bichat, le soir à 19 heures, dans un coma vigil ; on lui fait un lavage d'estomac et 1 centigramme de strychnine intraveineux.

Nous le voyons à 21 heures, en état de coma vigil : peu

conscient, répondant faiblement ; hypoesthésique. Ses réflexes tendineux sont très difficiles à retrouver. Température, 38°5 ; pouls, 80 ; tension artérielle, 11,5-7,5.

Nous injectons 50 mg. de phényl-1-amino-2-propane droit intraveineux en deux minutes.

Vers la fin de l'injection, le sujet accuse des nausées. A peine a-t-on retiré l'aiguille que le réveil est spectaculaire ; le malade se dresse sur son séant ; très musclé, il saisit d'une main sa table de nuit, la brandit et la fait voltiger. Il se met à gémir, à s'agiter : « Je veux voir Jacqueline »... Il pleure, puis, brusquement, se dresse et veut partir. Après cette crise qui a duré cinq minutes, il est tout à fait réveillé, comprenant très bien les questions. Il déclare avoir déjà eu spontanément des crises d'agitation de ce genre au cours desquelles « il ne faut pas le contrarier ni l'empêcher de faire ce qu'il veut ».

Nous apprendrons même par la suite qu'il avait la veille sauté par la fenêtre après avoir démoli plusieurs objets chez lui.

Tout examen est à ce moment impossible. Plusieurs garçons du service réussissent avec peine à le maîtriser et à lui passer la camisole ; après quoi, il est envoyé à l'isolement. Il se calme après quelques heures, n'ayant depuis son réveil présenté à aucun moment une tendance à retomber dans le coma.

Le lendemain et les jours suivants, il est calme ; sa température est revenue à la normale. Il demeure encore à l'isolement en vue d'une étude plus complète de son psychisme.

En résumé : un sujet en état de coma vigil par hypnotiques (dont phanodorme et gardénal) est réveillé au cours même d'une injection de 50 mg. de phényl-1-amino-2-propane droit. Dès le réveil, il présente une courte crise d'agitation motrice extrême.

Il semble que le médicament a non seulement réveillé le sujet, mais lui a permis d'extérioriser son état pathologique psychique propre. En effet, cet anxieux hyperémotif présente spontanément des crises semblables.

⁂

Le réveil psychique de l'intoxiqué est le meilleur test que l'on pouvait souhaiter pour un médicament de la sphère encéphalique.

La potentialisation de l'effet psychique sur l'isomère droit conduit à des indications cliniques très étendues.

1° *Les efforts inhabituels des sujets fatigués.*

Chez les surmenés, qu'il s'agisse d'efforts musculaires ou cérébraux excessifs, le phényl-1-amino-2-propane droit fait disparaître la sensation de fatigue; il provoque une sensation d'euphorie et de dynamisme.

En cas de veille obligatoire, il évite le sommeil, excite la loquacité et permet de fournir un travail intellectuel intense et bien ordonné et de supporter sans malaise la privation de boisson et de nourriture.

2° *Etats dépressifs.*

GUTTMAN (16) et MYERSON (28-26) ont montré que le dextro phényl-1-amino-2-propane est particulièrement indiqué dans le traitement des états dépressifs.

L'activité d'un médicament stimulant est extrêmement difficile à évaluer sur un sujet déprimé, en raison du peu de constance de l'interprétation, forcément subjective, due à l'état même du malade.

Le cas suivant, rapporté par le Docteur Emmanuel LIBMAN de New-York, montre les avantages du dérivé droit sur le dérivé racémique :

OBSERVATION

M. X..., âgé de cinquante-quatre ans, est atteint de périodes dépressives depuis environ dix ans. La dépression est bien plus intense le matin et disparaît graduellement au cours de la journée.

Le malade subit une grande contrariété du fait de cet état. Il envisage même d'abandonner son métier de juriste.

L'administration de doses de 5 mg. par jour de phényl-1-amino-2-propane racémique sulfate, entraîne l'amélioration de son état, mais le malade présente toutefois des difficultés à effectuer son travail. Après plusieurs mois, on entreprend le traitement avec du sulfate de dextro phényl-1-amino-2-propane ; une dose de 3 mg. de ce produit a un effet stimulant bien supérieur que 5 mg. du dérivé racémique.

Le d-phényl-1-amino-2-propane supprime les impressions d'angoisse, de pessimisme, de lassitude psychique et physique, et d'irritabilité.

Il restaure la stabilité du comportement. Il fait disparaître l'inertie psychomotrice du réveil et facilite la « mise en route ».

L'administration de dextro phényl-1-amino-2-propane aide à surmonter la dépression post-opératoire, et celle succédant aux maladies fébriles, à l'accouchement, ainsi que la dépression due à la dysménorrhée et à la ménopause.

Il améliore l'état dépressif avec égocentrisme du vieillard qu'aggrave souvent un état organique pathologique associé.

3° *Narcolepsie.*

C'est PRINZMETAL et BLOOMBERG (*loc. cit.*) qui ont utilisé les premiers le phényl-1-amino-2-propane dans le traitement de la narcolepsie.

Pendant la première guerre mondiale, le problème des sentinelles s'endormant à leur poste ayant attiré l'attention des chercheurs sur la question de la somnolence pathologique, on a longtemps utilisé l'éphédrine, avec de médiocres résultats pour le traitement de la somnolence et de la narcolepsie.

En 1935, PRINZMETAL et BLOOMBERG apportèrent un élément nouveau à la thérapeutique de la narcolepsie en administrant le phényl-1-amino-2-propane racémique. Mais les effets sympathomimétiques secondaires

ne permettent pas de donner des doses importantes de la drogue.

L'activité double de l'isomère droit permet d'utiliser des doses n'ayant pas les effets périphériques du composé racémique.

Maintes expérimentations ont été entreprises par de nombreux cliniciens : M.-J. SHAPIRO (37), H.-N. TIHEN (40), H. ULRICH et ses collaborateurs (41-42).

Un certain nombre d'observations relevées par PRINZMETAL et ALLES (*loc. cit.*) ont été groupées sous forme d'un tableau qui illustre d'une manière démonstrative la supériorité du dérivé dextrogyre dans le traitement de la narcolepsie.

OBSERVATION N° 1

Mme V. K., mariée, âgée de trente-six ans, nous est envoyée par le Docteur John RUDDOCK. Elle présente un cas typique de narcolepsie ayant commencé après une attaque d'influenza, depuis onze ans. Aucun antécédent d'encéphalite ou de blessure crânienne. L'examen physique et neurologique n'apporte aucun élément marquant. Le métabolisme de base, au cours de ces onze ans, varie de — 18 % à 0 %. On a essayé un premier traitement à la thyroxine sans succès. Des doses de 3/8 et 1/4 de gr. d'éphédrine ont ensuite été essayées pendant trois ans, mais ont causé des troubles cardiaques. Sans aucun traitement, la malade présente de quatre à six attaques de narcolepsie par jour, et un nombre similaire d'attaques de cataplexie. Les effets des produits essayés sont donnés dans le tableau III.

OBSERVATION N° 3

Mme P. L., mariée, âgée de trente-quatre ans, nous est envoyée par le Docteur Eugène ZISKIND. Elle présente un état de narcolepsie et de cataplexie depuis l'âge de treize ans. Les crises de sommeil augmentent pendant la période menstruelle et après les repas. Elle présente une moyenne de quatre à cinq crises de nar-

colpsie et une à deux crises de cataplexie par jour. Aucun antécédent d'accident crânien ou encéphalitique. La malade présente seulement des signes d'obésité.

L'état général physique et neurologique n'apporte aucune indication.

On administre à cette malade un traitement de 15, 15 et 10 mg. par jour de sulfate de phényl-1-amino-2-propane racémique qui réduit ces crises narcoleptiques à quatre par semaine. Un second traitement est entrepris avec 10, 10 et 6 mg. par jour de dextro-isomère. La malade ne présente alors qu'une crise de narcolepsie dans la semaine. La semaine suivante, une dose journalière de 20, 20 et 12 mg. de composé racémique est administrée. Les crises de narcolepsie sont alors maintenues à une par semaine. Après deux mois d'intervalle, un second essai de comparaison est entrepris, au cours duquel 15, 15 et 10 mg. par jour de dextro-isomère réduisent le nombre des crises à une, tandis qu'avec 20, 20 et 12 mg. de produit racémique, le nombre des attaques est encore de huit.

TABLEAU III

COMPARAISON DES EFFETS DU PHÉNYL-1-AMINO-2-PROPANE ET DES ISOMÈRES OPTIQUES SUR LA NARCOLEPSIE

Obser.	Sexe	Age	nb. de crises narcoleptiques par j. (sans médication).	nb. de crises de cataplexie par j. (sans médication).	Doses efficaces p. j.		
					Dextro	Racémique	Lévo
N° 1	F	36	4-6	4-6	28	45	70
2	F	34	4-6	1-2	26	52	
3	M	22	4-6	occasionnelle	25	50	
4	F	30	4-15	0	20	40	80
5	F	27	3-4	occasionnelle	12,5	25	50
6	M	25	1-3	occasionnelle	10	20	40
					20	38	60

4° *Parkinson post-encéphalitique.*

Dans le traitement de la maladie de Parkinson post-encéphalitique comme dans le traitement de la narcolepsie, le dérivé droit du phényl-1-amino-2-propane se révèle beaucoup plus actif que le dérivé racémique et que le dérivé gauche.

Cette supériorité est mise en lumière par les observations de PRINZMETAL et ALLES (*loc. cit.*) dont nous extrayons un cas particulièrement démonstratif.

M. R. B., âgé de trente et un ans, nous est envoyé par le Docteur Eugène ZISKIND. Il présente une maladie de Parkinson post-encéphalitique typique, depuis trois ans. Sans traitement, il possède un déséquilibre marqué, de la rigidité et du tremblement, et a de fréquentes crises oculogyres dans la journée. En dehors de la rigidité et du tremblement, son examen physique et neurologique est négatif. La méthode d'étude de ce malade a consisté à lui présenter deux solutions devant être utilisées alternativement pendant la semaine. Le volume absorbé est maintenu constant, mais les concentrations du principe actif varient et le malade est mis en observation.

TABLEAU IV

COMPARAISON DES EFFETS DU PHÉNYL-1-AMINO-2-PROPANE ET DES ISOMÈRES OPTIQUES SUR LA MALADIE DE PARKINSON POST-ENCÉPHALITIQUE

Obser.	Sexe	Age	Symptômes	Doses efficaces p. j.		
				Dextro mg.	Racémique mg.	Lévo mg.
N° 7	M	31	Vertiges — rigidité — tremblements — crises oculogyres.	20	40	50
8	M	54	Tremblements — rigidité — crises oculogyres	25	40	

La comparaison des doses de 20 mg. de dérivé racémique et dextrogyre montre que ce dernier est nettement le plus actif. Pour obtenir les mêmes effets, il faut une dose quotidienne de 25 mg. de dextro-isomère, de 40 mg. de racémique et de 50 mg. de lévo-isomère.

A des doses beaucoup plus faibles que le dérivé racémique ou l'isomère gauche, l'isomère droit amende la plupart des symptômes : malaises, léthargie, dépression (LOMAN, P.-G. MYERSON et A. MYERSON (23), SOLOMON, MITCHELL et PRINZMETAL) (38).

L'action la plus remarquable porte sur les crises oculogyres qui cessent d'être gênantes dans 93 % des cas (SOLOMON (38), WEINER) (43).

On obtient un résultat particulièrement favorable en associant le médicament à la scopolamine ou au datura (WEINER) (43).

Le phényl-1-amino-2-propane droit constitue en outre le traitement par excellence du parkinsonisme accompagné d'artério-sclérose (DAVIDOFF, REIFENSTEIN, CHAMBERS) (13).

5° *Epilepsie.*

Le phényl-1-amino-2-propane dextrogyre compense, sans altérer leur pouvoir anticonvulsivant, les effets défavorables des barbituriques : il annihile leur action déprimante et supprime les réactions secondaires telles que la tristesse, l'irritabilité, l'ataxie, B. COHEN et A. MYERSON (9), W. BRAIN, RUSSEL (7), L.-J. ROBINSON (33).

Comme l'ont montré A. MYERSON (*loc. cit.*), L. MINSKI (24), W.-G. LENNOX (22), le malade est l'objet de nombreuses crises au cours de l'épilepsie chronique, et l'on se trouve souvent dans l'obligation de prescrire des prises répétées de barbituriques dans une même journée.

Les doses administrées atteignent parfois un niveau subtoxique et les malades présentent le tableau classique de l'empoisonnement barbiturique. Dans de tels cas, l'administration judicieuse de dextro phényl-1-amino-2-propane rétablit l'équilibre mental et neurologique.

Récemment, Jean DELAY et ses collaborateurs (11) ont constaté l'évidence de l'action du phényl-1-amino-2-propane sur les myoclonies du sommeil physiologique, ou du sommeil provoqué, chez les épileptiques.

Les secousses cloniques disparaissent sous l'influence de l'amine, qui agit probablement sur les troubles caractériels importants.

Le dextro phényl-1-amino-2-propane est employé avec succès dans le « petit mal » de l'enfant. Il fait disparaître les impulsions et les actes violents chez les enfants dont le tracé électro-encéphalographique est anormal.

6° *Alcoolisme et intoxications diverses.*

Le phényl-1-amino-2-propane droit réduit nettement le déséquilibre mental et physique provoqué par l'éthylisme.

Le temps de rétablissement est considérablement diminué par administration de l'amine stimulante (DAVIDOFF, REIFENSTEIN) (32).

Elle permet l'obtention de périodes d'abstinence prolongées qui rendent la psychothérapie plus efficace. Elle évite les sensations pénibles dont souffre l'individu sevré et maintient son équilibre psychique.

Cet effet équilibrant sur le psychisme de l'individu sevré, fait du phényl-1-amino-2-propane droit un adjuvant utile dans le traitement des psychoses morphinique et tabagique.

7° *Obésité.*

C'est en permettant le contrôle de l'appétit que le phényl-1-amino-2-propane droit joue un rôle important dans le traitement préventif ou curatif de l'obésité (ROSENBERG (33), N.-H. COLTON et ses collaborateurs (10), L. HAWIRKO et P.-H. SPRAGUE) (18). L'amine augmente l'activité physique, entraînant ainsi une perte de poids, sans avoir d'influence sur le métabolisme basal. Sa marge de sécurité étant supérieure à celle du dérivé racémique, on peut aboutir à un amaigrissement appréciable accompagné de nouvelles habitudes alimentaires (CHRISMAN et MAURY) (8), en évitant toute réaction vasculaire périphérique.

8° *Enurésie.*

Il est actuellement admis que les enfants énurétiques sont de profonds dormeurs.

L'administration de doses faibles de l'amine diminue la profondeur du sommeil et permet le réveil lors du besoin d'émission d'urine.

Au bout de quelques semaines l'habitude est prise et l'enfant se réveille spontanément dans la majorité des cas.

9° *Hypotension de posture et vertiges.*

L'amine dextrogyre agit efficacement dans le traitement de la maladie, sans avoir cependant aucune action sur la dépression sanguine qui survient au changement de position.

Nous extrayons parmi plusieurs observations, un cas exposé par PRINZMETAL et ALLES : la thérapeutique par le dextro dérivé s'est révélée deux fois plus active qu'avec le dérivé racémique et quatre fois plus active qu'avec le dérivé lévogyre.

OBSERVATION N° 9

M. X..., âgé de trente-quatre ans, nous est envoyé par le Docteur A.-M. Hoffman. Il est atteint de vertiges, de déséquilibre et occasionnellement de syncopes depuis quelques semaines. Les symptômes surviennent en général lorsque le malade passe de la position couchée à la position debout. L'examen physique et neurologique est négatif, exception faite pour la pression sanguine qui tombe de 120/80 mm. à 70/50 mm. par passage de la position couchée à la position debout. Sur ce malade, on a constaté qu'une dose journalière de 10 mg. de produit racémique permet de prévenir les crises de déséquilibre et de faiblesse sans troubler le sommeil normal. Une dose de 15 mg. n'apporte aucun effet supérieur, des doses de 5 et 6 mg. de dextro-isomère, par contre, suffisent largement à obtenir des effets au moins égaux.

TABLEAU V

COMPARAISON DES EFFETS DU PHÉNYL-1-AMINO-2-PROPANE ET DES ISOMÈRES OPTIQUES SUR L'HYPOTENSION DE POSTURE

Obser.	Sexe	Age	Symptômes	Doses efficaces		
				Dextro mg.	Racémique mg.	Lévo mg.
N° 9	M	34	Vertiges par changement de posture (passage à la station debout), faiblesse.	5	10	20

Il n'y a pas de relation apparente entre la disparition des vertiges et le taux de la pression sanguine.

De nombreux auteurs ont signalé en outre, qu'à l'exclusion de toute action pressive, le dextro-isomère améliore le syndrome de Ménière.

10° *Dystonies neurovégétatives.*

Le dextro phényl-1-amino-2-propane se révèle d'une activité certaine, associé à d'autres médicaments, dans

le traitement de divers syndromes neurovégétatifs, parmi lesquels : le mal de mer, le mal des rayons, le syndrome du sinus carotidien, la migraine.

11° *Coma barbiturique.*

Nous avons déjà cité les travaux de L. JUSTIN-BESANÇON, concernant ce traitement et rapporté les observations qui démontrent la superactivité de l'isomère droit du phényl-1-amino-2-propane dans le traitement du coma barbiturique.

Dépourvu de l'action convulsivante des traitements habituellement utilisés (strychnine, brucine, picrotoxine), le phényl-1-amino-2-propane droit présente, en outre, sur eux deux avantages :

a) Il possède une *grande marge de sécurité* et ne fait guère courir le risque de dépasser les doses thérapeutiques.

b) Sa rapidité d'action est grande, de telle sorte que l'injection, même sous-cutanée, arrête très rapidement la progression d'un coma barbiturique. Ce corps se prête donc à un traitement d'urgence de cette intoxication.

12° *Coma éthylique.*

Les comas éthyliques sont abrégés dans une large mesure par l'injection de dextro phényl-1-amino-2-propane.

Le réveil psychique est accéléré, le malade recouvre rapidement son équilibre psychique et physique.

13° *Psychiatrie.*

Jean DELAY et ses collaborateurs (*loc. cit.*), dans une très intéressante étude du « choc amphétaminique » et de son rôle en psychiatrie, ont entrepris une étude

comparative de différentes amines stimulantes du système nerveux central.

Leurs premiers essais leur a permis de mettre en évidence la supériorité de l'isomère droit sur le composé racémique, mais leurs expériences sont trop peu nombreuses encore pour permettre une comparaison quantitative avec la méthylamphétamine.

Le choc amphétaminique n'apparaît cependant que comme *purement diagnostique* dans certains états maniaques, en exagérant le syndrome, dans les états mélancoliques et dans la schizophrénie, mais les auteurs n'ont pas, dans ces cas, constaté d'action thérapeutique.

POSOLOGIE

Le phényl-1-amino-2-propane que nous avons utilisé se présente sous forme de comprimés dosés à 3,5 milligrammes de tartrate correspondant à 1,66 milligramme de base et sous forme de solutions injectables du même sel aux doses de 1 centigramme pour 1 cc. et de 10 centigrammes pour 2 cc. Cette dernière forme étant réservée pour le traitement des comas barbiturique ou éthylique (*).

En pratique :

Dans les asthénies banales, les doses faibles sont suffisantes : on administre en général 3,5 milligrammes à 20 milligrammes de tartrate par jour.

Des quantités analogues seront prescrites en cas de vertiges et de dépressions transitoires.

Le traitement de l'alcoolisme et de l'obésité commande une posologie plus élevée : 10 à 30 milligrammes par jour.

Dans la maladie de Parkinson et la narcolepsie, des doses plus fortes sont souvent nécessaires, soit 30 à 50 milligrammes par jour.

On peut même, surtout chez les parkinsoniens, prescrire des quantités beaucoup plus élevées.

(*) Nous remercions les Laboratoires Delagrange qui ont bien voulu mettre à notre disposition les comprimés et les ampoules de Maxiton exactement dosés, que nous avons utilisés pour nos recherches personnelles.

De façon usuelle, le médicament doit être absorbé en deux prises le matin et à midi, afin d'éviter l'insomnie qu'il risque de provoquer lorsqu'il est absorbé tardivement dans la soirée.

Dans le cas de narcolepsie, la dose quotidienne doit être étalée dans la journée.

Il est préférable d'utiliser la forme injectable lorsque l'on veut obtenir une action plus rapide ou lorsque l'état psychique du malade laisse craindre qu'il ne tente de dépasser la dose prescrite.

Coma barbiturique :

Pour le traitement du coma barbiturique, il est nécessaire d'attaquer avec des doses importantes : 5 à 10 centigrammes pour la première injection. On continue le traitement par des injections de 5 centigrammes toutes les demi-heures environ.

Il est bien évident que la dose et la cadence des injections dépend de l'état du malade dont on doit suivre avec soin la réapparition des réflexes cornéens et des réflexes tendineux.

Coma éthylique :

Le traitement du coma éthylique exige des doses importantes mais moindres, cependant, que celles nécessaires pour le coma barbiturique.

Le traitement d'attaque est de 3 à 5 centigrammes, et doit être poursuivi en fonction de l'amélioration de l'état du malade.

CONCLUSIONS

L'examen de tous les travaux que nous venons de passer en revue met en évidence, d'une manière démonstrative, l'efficacité réelle du dextro-phényl-1-amino-2-propane comme stimulant du système nerveux central, stabilisant du psychisme de l'individu, tonique de la sphère affective.

Les recherches entreprises pour évaluer qualitativement et quantitativement l'activité relative du phényl-1-amino-2-propane racémique et de ses isomères optiques, ont mis en lumière la remarquable supériorité du dérivé dextrogyre.

Chez l'animal, la dose seuil active du dextro isomère est deux fois plus faible que celle du dérivé racémique.

Il permet d'obtenir l'effet maximum de stimulation avec la dose optima.

La molécule dextrogyre est pour les trois composés celle qui provoque la quantité globale de stimulus la plus importante.

Chez l'homme, l'isomère dextrogyre se révèle avoir une efficacité double de celle du dérivé racémique. L'abaissement de moitié de la dose seuil active, double le coefficient thérapeutique.

Le dérivé droit possède une marge de sécurité beaucoup plus grande, le rapport entre la dose neurotonique et la dose léthale étant de 80, alors qu'il n'est que 64 pour le dérivé gauche, et de 33 seulement pour le composé racémique.

Il n'est pas douteux que, par le jeu d'une posologie bien menée, le phényl-1-amino-2-propane dextrogyre

devienne le médicament de choix de tous les troubles de la sphère psychique.

Ses indications, qui vont du maintien d'une veille euphorique chez l'étudiant surmené au traitement de la psychasténie du grand déprimé, s'étendent au rétablissement de l'équilibre physique et psychique des narcoleptiques et des toxicomanes, à l'amendement des troubles et vertiges des parkinsoniens et au réveil psychique rapide des comas barbituriques et éthyliques.

Cette nouvelle thérapeutique apparaît sans aucun doute comme un progrès sur les thérapeutiques courantes du système nerveux central, en raison de l'étendue de ses indications, de sa faible toxicité et de la grande valeur de son efficacité.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
BESANÇON

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

(1) Alles (G.-A.). — (*J. Pharmacol.*, 1927, *32*, 121.)

(2) Alles (G.-A.). — Comparative Physiological actions of the optically isomeric phenyllisopropylamines. (*Univ. Calif. Publ. Pharmacol.*, 18 avril 1939, *1*, 129.)

(3) Alles (G.-A.). — (*Trans. Faraday Soc.*, 1943, *39*, 357.)

(4) Berger (G.) et Dale (H.-H.). — (*J. Physiol.*, 1910, 41, 19.)

(5) Boltanski (E.), Choffel (C.) et Etienne (M.). — Deux cas de coma barbiturique guéris par la benzédrine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 27 février 1948, n° 8, 205.)

(6) Bouckaert (J.-J.) et Marri (R.). — (*Arc. Int. Pharmacod.*, 1940, *64*, 461.)

(7) Brain (W.), Russel. — (*Practitionner*, 1942, *149*, 222.)

(8) Chrisman (R.-B.) et Maury (W.-P.). — (*J. Tenn. St. Med. Ass.*, 1941, *34*, 337.)

(9) Cohen (B.), Myerson (A.). — (*Amer. Journ. Psych.*, 1938, *95*, 371.)

(10) Colton (N.-H.), Segal (H.-I.), Steinberg (A.), Shechter (F.-R.) et Pastor (N.). — The management of obesity with emphasis on appetite control. (*Am. J. Med. Sc.*, juillet 1943, *206*, 75.)

(11) Delay (J.), Pichot (P.), Romanet (B.). — Le choc amphétaminique. Etude clinique de l'action du chlorhydrate de méthylamphétamine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, n° 10, p. 309.)

(12) Davidoff (E.). — A comparison of the stimulating effect of aphetamine, dextro amphetamine and dextro-N-methyl-aphetamine (dextro-desoxyephedrine). (*Med. Rec.*, juillet 1943, *156*, 422.)

(13) Davidoff (E.), Reifenstein (E.-C.) et Chambers (N.-R.). — (*Am. J. Psychiatr.*, 1940, *97*, 589.)

(14) Freireich (A.-W.) et Landsberg (J.-W.). — Amphetamine bensedrine) sulfate for acute barbiturate therapy. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 1946, *131*, n° 8, 661.)

(15) Geneesk (N.-T.). — (*Bull. Anal.*, 20 février 1943, 2e partie, 242.)

(16) Guttman (N.-E.). — (*Journ. Ment. Sci.*, 1936, *132*, 616.)

(17) Hauschild (F.). — Pharmacologie des phénylalcoylamines. (*Arch. Exp. Path. u. Pharmakol.*, 1940, *195*, 647.)

(18) Hawirko (L.) et Sprague (P.-H.). — Treatment of obesity by appetite depressing drugs. (*Canad. M. A. J.*, janvier 1946, *54*, 26.)

(19) Herrer-Ramos (F.). — (*J. A. M. A.*, 5 mai 1945.)

(20) Illing (E.-T.). — (*Analyst.*, 1940, *65*, 3.)

(21) Justin-Besançon (L.), Klotz (H.-P.) et Voisin. — Le traitement du coma barbiturique par le phényl-1-amino-2-propane droit. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 mars 1948, 4e série, n° 10, 305.)

(22) Lennox (W.-G.). — (*Med. Clin. Amer.*, 1945, *29*, 1114.)

(23) Loman (J.), Myerson (P.-G.) et Myerson (A.). — Experimental pharmacology of post-encephalitic. Parkinson's disease. (*Arch. Neurol. et Psychiatr.*, mars 1942, *47*, 399.)

(24) Minski (L.). — (*Med. Pr.*, 1943, *209*, 55.)

(25) Myerson (A.). — The reciprocal Pharmacologic effects of amphetamine (Benzedrine) sulfate and the barbiturates. (*New England J. Med.*, 12 octobre 1939, *221*, 561.)

(26) Myerson (A.). — (*Amer. Journ. Med. Sci.*, 1940, *199*, 729.)

(27) Myerson (A.), Loman (J.), Rinkel (M.) et Lesses (M.-F.). — The effect of amphetamine (Benzedrine) sulfate and Paredrine Hydrobromide on Sodium Amytal narcosis. (*New England J. Med.*, 1939, *221*, 1.015.)

(28) Myerson (A.) et Ritvo (M.). — (*Journ. Am. Assoc.*, 1936, *107*, 24.)

(29) Prinzmetal (M.) et Alles (G.-A.). — The central nervous system stimulant effects of dextro-amphetamine sulfate. (*Am. J. Med. Sci.*, novembre 1940, *200*, 665.)

(30) Prinzmetal (M.) et Bloomberg (W.). — *J. Am. Med. Ass.*. 1935, *105*, 2.051.)

(31) Reifenstein (E.-C.) et Davidoff (E.). — Intravenous Benzedrine Sulfate as an antagonist to intravenous soluble Amytal. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, février 1938. *38*, 181.)

(32) Reifenstein (E.-C.) et Davidoff (E.). — *N. Y. St. Med. J.*, 1940, *40*, 247.)

(33) Robinson (L.-J.). — (*Amer. J. Psychiatr.*, 1941, *98*, 215.)

(34) Rosenberg (P.). — The further use of amphetamine (Benzedrine) and dextro-amphetamine in the treatment of obesity. (*M. World*, mai 1942, *60*, 210.)

(35) Schulte (J.-W.), Reif (E.-C.), Bacher (J.-A.), Lawrence (W.-C.) et Tainter (M.-L.). — Further study of central stimulation from sympathomimetic amines. (*J. Pharmacol. Exper. Therap.*, janvier 1941, *71*, 62.)

(36) Schulte, Tainter (R.) et Dille. — (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1939, *42*, 242.)

(37) Shapiro (S.-J.). — (*Mirmesoto Med.*, 1937, *20*, 28.)

(38) Solomon (P.), Mitchell (R.-S.) et Prinzmetal (M.). — *J. Am. Med. Ass.*, 1937, *108*, 1765.)

(39) Tainter, Whitsell et Dille. — (*J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1939, *67*, 1.)

(40) TIHEN (H.-N.). — (*J. Kansas Med. Soc.*, 1937, *38*, 208.)

(41) ULRICH (H.). — (*New England J. Med.*, 1937, *217*, 696.)

(42) ULRICH (H.), TRAPP (C.-E.) et VIDGOFF (B.). — (*Am. Int. Med.*, 1936, *9*, 1213.)

(43) WEINER (H.-I.). — (*Illinois Med. J.*, 77, 141.)

R. FOULON, IMPRIMEUR, 29, Rue Deparcieux. — PARIS 14e